AUS DEM HYGIENISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BASEL
(VORSTEHER: PROFESSOR DR. R. DOERR)

ZUR MINIMALINFEKTION MIT TUBERKELBACILLEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Benjamin Landa

aus Libau (Lettland)

BASEL
Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie.
1933

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Doerr.

Tag der Promotion: 10. Juli 1933.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Impft man Meerschweinchen von gleichem Körpergewicht mit fallenden Mengen eines und desselben Tuberkelbacillenstammes, so beobachtet man bekanntlich, dass der Ablauf der Impfkrankheit von der Grösse der Infektionsdosis bestimmt bzw. mitbestimmt wird. Grosse Dosen erzeugen ziemlich regelmässig eine rasch fortschreitende und in relativ kurzer Zeit zum Tode führende Tuberkulose der Versuchstiere; je mehr man sich der unteren, eben noch wirksamen Grenze nähert, desto langsamer entwickelt sich der Prozess und die Meerschweinchen können viele Monate, ja über ein Jahr am Leben bleiben. Diese Tatsache konnte von zahlreichen Autoren übereinstimmend bestätigt werden, in neuerer Zeit auch wieder mit z. T. geänderter Versuchsanordnung von Schmincke und Santo, welche Kaninchen und Meerschweinchen mit abgestuften Mengen von humanen oder bovinen Bacillen corneal und subkutan infizierten und feststellten, dass die Geschwindigkeit der Entwickelung tuberkulöser Veränderungen in der Haut des Meerschweinchens sowie in der Haut und Cornea des Kaninchens de facto von der Zahl der verimpften Bacillen abhängt.

Der Einfluss der Infektionsdosis auf den Ablauf der experimentellen Impftuberkulose wird allerdings verschieden eingeschätzt. Bruno Lange, der über umfangreiche eigene Erfahrungen verfügt, hält ihn nur für gering und vertritt die Auffassung, dass er durch zwei andere Faktoren fast völlig oder sogar gänzlich überdeckt wird, nämlich durch die individuelle Resistenz der Versuchstiere und die „Virulenz" der verwendeten Tuberkelbacillenstämme. Dass die beiden genannten Faktoren *neben* der Infektionsdosis eine Rolle spielen, ist nicht zu bezweifeln. Sehen wir doch, dass die Impftuberkulose des Meerschweinchens unter anscheinend identischen Bedingungen sehr verschiedenartig verlaufen kann; derartige Differenzen werden ja stets auf die Variabilität der „individuellen Resistenz" bezogen, obwohl wir mit diesem Ausdruck keine konkrete Vorstellung verbinden, sondern streng genommen bloss die Beobachtung umschreiben. Immerhin darf man hier die Untersuchungen von Lewis und Loomis heranziehen, denen zufolge die Impftuberkulose des Meerschweinchens in bestimmten Zuchten einen anderen Charakter zeigt als bei wahllos gekreuzten Tieren, so dass eine idiotypische (vererbbare) Grundlage dessen, was wir individuelle Resistenz oder Empfänglichkeit nennen, wahrscheinlich wird. Ebenso sind die „Viru-

lenzunterschiede" der verschiedenen Tuberkelbacillenstämme sicher nicht irrelevant. Sowohl die individuelle Resistenz der Meerschweinchen wie die „Virulenz" der Tuberkelbacillen treten jedoch nur im gleichen quantitativen Bereich der Impfdosis zutage und ändern, weder einzeln noch im gegenseitigen Zusammenwirken, etwas an dem auffallend protrahierten Ablauf der sogenannten *Minimalinfektionen*, d. h. der Infektionen mit kleinsten Bacillenmengen. Auf diese Konstanz und relative Unabhängigkeit der Minimalinfektionen hat Br. Lange selbst seine Methode der Virulenzbestimmung aufgebaut, die darin besteht, dass man Meerschweinchen mit minimalen Dosen von Tuberkelbacillen infiziert, nach 3 Monaten tötet und die Intensität der pathologisch-anatomischen Veränderungen feststellt. Was hier eigentlich gemessen wird, soll nicht erörtert werden; klar ist aber, dass das Verfahren von vornherein unmöglich wäre, wenn nicht der Einfluss der minimalen Infektionsdosis über alle anderen Faktoren dominieren würde, wie das Doerr und Gold hervorgehoben und durch eigene Versuche bewiesen haben.

Der protrahierte Ablauf der Minimalinfektion muss irgendwie mit einer verminderten Proliferation der injizierten Bacillen zusammenhängen. Gerade dieser Konnex ist indes nicht ohne weiteres verständlich. Die Tuberkelbacillen vermehren sich zwar auch auf totem Nährsubstrat weit langsamer als andere pathogene Bakterien; nach dem Wachstum auf guten Nährböden zu urteilen, müsste jedoch der Vorsprung einer selbst um mehrere Zehnerpotenzen grösseren Impfdosis in längstens 10 bis 14 Tagen eingeholt sein, wie Doerr und Gold richtig betonen. Das ist aber nicht der Fall und wir haben uns daher die Frage vorgelegt, ob und in welchen Richtungen das Phänomen experimentell analysiert oder durch Analogien auf anderen Gebieten der Infektionspathologie geklärt werden könnte. Der intimere Mechanismus der Minimalinfektionen würde zweifellos geeignet sein, auf gewisse Erscheinungen und Verhältnisse bei der Tuberkulose des Menschen ein neues Licht zu werfen. Aus äusseren Gründen konnte ich leider nur einen sehr bescheidenen Teil der beabsichtigten Untersuchungen und Literaturstudien durchführen, über den ich an dieser Stelle kurz berichten möchte. Es werden weitere Mitteilungen aus dem Basler Hygiene-Institut folgen, die sich mit dem gleichen Thema befassen.

Wie bekannt, wirken auch abgetötete Tuberkelbacillen pathogen und sind imstande, die für tuberkulöse Prozesse charakteristischen Gewebsveränderungen zu erzeugen. Nun enthalten Tuberkelbacillenkulturen neben lebenden auch abgestorbene Exem-

plare. Nach den Ergebnissen der Einkeiminfektionen (Wäm-scher und Stöcklin, Doerr und Gold) geschätzt, würden schon in relativ jungen, gut entwickelten Kulturen auf jeden lebenden Keim etwa 9 tote bzw. nicht mehr entwicklungsfähige Bacillen entfallen, und in älteren Kulturen ist dieses Missverhältnis vermutlich noch grösser. Mit der Grösse der Infektionsdosis muss aber natürlich auch die Zahl der mitinjizierten toten Bacillen rapide wachsen, und es war daher mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die pathogene Auswirkung dieses „Ballastes im Injektionsgut" die Bedingungen für die Vermehrung der lebenden Bacillen erheblich verbessert. Es wurde daher geprüft, ob sich der Ablauf der Minimalinfektion des Meerschweinchens in nennenswertem Grade beschleunigen lässt, wenn man Gemische verimpft, *die ausser einer sehr kleinen Zahl von lebenden massive Mengen von sicher abgetöteten Tuberkelbacillen enthalten.* Zu dem gleichen Zwecke wurden ferner Impfungen mit *verschieden alten Kulturen desselben Stammes vorgenommen*, um festzustellen, ob mit dem Alter der Kultur die Geschwindigkeit des Ablaufes der Minimalinfektionen zunimmt.

I.

Infektion von Meerschweinchen mit einem Gemisch von lebenden und abgetöteten Tuberkelbacillen.

Von einer 30tägigen Kultur des Stammes „Vallée" auf Hohn'schem Nährboden wurde ein Quantum der Bakterienvegetation abgehoben, auf der analytischen Waage gewogen und nach Zusatz physiologischer Kochsalzlösung mit Glasperlen solange in der Schüttelmaschine geschüttelt, bis eine makroskopisch homogene Suspension entstand, die dann noch durch Watte filtriert wurde. Rechnungsgemäss enthielt diese Stammsuspension pro Kubikzentimeter 2 mg feuchte Tuberkelbacillen. Von dieser Stammsuspension wurde die eine Hälfte im Wasserbad 2 Stunden auf 85° C erhitzt und so mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, dass auf 0,5 ccm Flüssigkeit 1 mg abgetötete Tuberkelbacillen entfiel. Der nicht erhitzte Anteil der Stammsuspension wurde in Zehnerpotenzen so verdünnt, dass Verdünnungen resultierten, die in je 0,5 ccm 10^{-5}, 10^{-6} und 10^{-7} mg lebende Tuberkelbacillen enthielten. Daraufhin wurden je 6 Meerschweinchen mit je 0,5 ccm dieser drei Verdünnungen subkutan injiziert, weitere 3 Serien von je 6, 5 und 5 Meerschweinchen erhielten gleichfalls subkutan je 0,5 ccm der drei Verdünnungen plus je 0,5 ccm = 1 mg

abgetöteter Tuberkelbacillen. Zur Kontrolle wurde 3 Meerschweinchen je 1 mg abgetöteter Tuberkelbacillen subkutan einverleibt.

Einige Tiere der verschiedenen Serien gingen interkurrent an Pneumonie ein, zeigten aber bei der Sektion tuberkulöse Veränderungen verschiedenen Grades; die anderen, mit Ausnahme der nur mit abgetöteten Keimen behandelten Meerschweinchen, verendeten infolge der tuberkulösen Infektion oder wurden nach 248 Tagen getötet. In der folgenden Tabelle I sind die einzelnen und durchschnittlichen Intervalle zwischen Impfung und Exitus eingetragen.

Die mit * bezeichneten Tiere gingen interkurrent ein, zeigten aber bei der Sektion ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen

Tabelle I.

Impfdosis in mg	Zustand der Bacillen	Gewicht in g	Intervall zwischen Injektion u. Exitus in Tagen	Durchschnittliche Überlebensdauer in Tagen
10^{-5}	lebend	290	132	
,,	,,	290	128	
,,	,,	340	147	159
,,	,,	320	203	
,,	,,	320	170	
,,	,,	250	178	
,,	,, + 1 mg tote	350	158	
,,	,, + ,,	270	183	
,,	,, + ,,	300	79	
,,	,, + ,,	320	238	169
,,	,, + ,,	290	166	
,,	,, + ,,	250	190	
10^{-6}	lebend	290	135	
,,	,,	340	99	
,,	,,	340	62*	
,,	,,	270	135	125
,,	,,	300	73*	
,,	,,	250	129	
,,	,, + 1 mg tote	270	203	
,,	,, + ,,	300	Getötet ⌀ Tb	
,,	,, + ,,	270	60*	195
,,	,, + ,,	270	211	
,,	,, + ,,	280	171	
10^{-7}	lebend	290	Getötet ⌀ Tb	
,,	,,	320	,, ,,	
,,	,,	270	,, ,,	
,,	,,	270	211	211
,,	,,	320	Getötet ⌀ Tb	
,,	,,	250	,, ,,	
,,	,, + 1 mg tote	290	,, ,,	
,,	,, + ,,	270	,, ,,	
,,	,, + ,,	310	151	167
,,	,, + ,,	320	183	
,,	,, + ,,	270	64*	

an den Organen. Mit „getötet ⌀ Tb“ sind in der Tabelle diejenigen Meerschweinchen bezeichnet, welche nach 248 Tagen getötet wurden und bei der Sektion keine tuberkulösen Veränderungen zeigten. Die Durchschnittsziffern der letzten Vertikalrubrik beziehen sich nur auf die an Tuberkulose verendeten, nicht auf die interkurrent an Pneumonie eingegangenen Meerschweinchen jeder Serie.

Auf den Sektionsbefund der einzelnen Tiere möchten wir aus Raumersparnisgründen nicht eingehen. Wir möchten aber darauf hinweisen, dass der charakteristische Befund bei allen, auch bei den interkurrent eingegangenen Tieren folgender war: *Inguinal-* und *Retroperitonealdrüsen* stark vergrössert und in den meisten Fällen auch verkäst; *Lunge* von zahlreichen grauen Knötchen durchsetzt; *Leber* und *Milz* stark vergrössert und von zahlreichen Knötchen durchsetzt. In allen Abstrichen, die von den Organen auf Objektträgern angefertigt und nach Ziehl-Neelsen gefärbt wurden, konnten Tuberkelbacillen nachgewiesen werden.

Aus diesen Versuchen ist zu entnehmen, dass der Zusatz von grossen Mengen durch Hitze abgetöteter Tuberkelbacillen zu abgestuften kleinen Dosen von lebenden Keimen den Infektionsverlauf jedenfalls *nicht beschleunigt*; bei der Dosis von 10^{-6} könnte man sogar den Eindruck erhalten, als ob der Zusatz von toten Bacillen den Infektionsprozess verzögert, was aber in Anbetracht der zu geringen Zahl der Einzelversuche wohl als Zufallsergebnis zu bewerten ist. Deutlich tritt eben nur die Tatsache hervor, dass kleine Mengen von Tuberkelbacillen einen viel langsameren Ablauf der Infektion bedingen als grosse.

II.

Infektion von Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen verschieden alter Kulturen.

Von 18, 28, 38 und 58 Tage alten Tuberkelbacillenkulturen des Stammes „Vallée“ auf Hohn'schem Nährboden wurden beliebige Quanten abgehoben, auf der analytischen Waage abgewogen, mit bestimmten Mengen physiologischer Kochsalzlösung versetzt und mit Glasperlen in der Schüttelmaschine so lange geschüttelt, bis eine makroskopisch homogene Suspension entstand. Die Suspensionen wurden dann durch Wattefilter filtriert und mit physiologischer Kochsalzlösung derart verdünnt, dass die Verdünnungen im Kubikzentimeter 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8} und 10^{-9} mg Tuberkel-

bacillen enthielten. Mit je 1 ccm einer jeden Verdünnung wurden je 4 resp. 3 Meerschweinchen subkutan injiziert. Auch in dieser Versuchsreihe hatten wir unerwünschte Tierverluste, indem 12 Meerschweinchen interkurrent, meist an Pneumonie eingingen. Ferner musste eine relativ grosse Zahl von Meerschweinchen nach 6—7 Monaten getötet werden, um die Versuche zum Abschluss zu bringen, und von diesen Tieren zeigten *nur zwei* tuberkulöse Veränderungen. Diese Versager waren dem Umstand zur Last zu legen, dass wir die Infektionsdosis zu stark erniedrigt hatten. Schon in der ersten Versuchsserie (Tabelle I) verlief die Impfung mit 10^{-7} mg häufig negativ, und es war daher von vorneherein zu erwarten, dass die Infektion mit der gleichen oder einer noch kleineren Menge (rechnungsmässig mit 10^{-8} mg) auch diesmal nur ausnahmsweise ein positives Resultat liefern würde. Es wäre also zweckmässiger gewesen, eine grössere Zahl von Meerschweinchen mit 10^{-6} mg, eventuell noch mit 10^{-7} mg zu inokulieren und mit 10^{-8} oder 10^{-9} mg überhaupt keine Versuche anzusetzen. Es war uns aber nicht möglich, das ganze Experiment mit dieser Abänderung nochmals zu wiederholen. Die verwertbaren Ergebnisse, die in Tabelle II übersichtlich zusammengestellt sind, waren infolgedessen ziemlich dürftig, gestatten aber doch den Schluss, dass die Minimalinfektion mit alten Kulturen (im geprüften Intervall von 18—58 Tagen) nicht rascher verläuft als bei Verwendung junger Kulturen des nämlichen Stammes. Aus den Daten der

Tabelle II.

Infektionsdosis in mg	18 Tage alte Tuberkelbacillenstämme		28 Tage alte Tuberkelbacillenstämme		38 Tage alte Tuberkelbacillenstämme		58 Tage alte Tuberkelbacillenstämme	
	Tot an Tuberkulose		Tot an Tuberkulose		Tot an Tuberkulose		Tot an Tuberkulose	
	Zahl d. Tiere	Nach Tagen	Zahl d. Tiere	Nach Tagen	Zahl d. Tiere	Nach Tagen	Zahl d. Tiere	Nach Tagen
10^{-6}	1	145	1 1	184 203	1	203	1 1 1	134 144 170
10^{-7}	1	100	∅	∅	∅	∅	1 1 1	174 >188 >188
10^{-8}	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅

Tabelle scheint ferner hervorzugehen, *dass die Infektionen mit alten Kultueren leichter „angehen", d. h. dass von den mit einer und derselben Dosis geimpften Meerschweinchen ein höherer Prozentsatz tuberkulös wird, als wenn man eine jüngere Kultur* unter sonst identischen Bedingungen verwendet. Ob dies tatsächlich zutrifft, müsste indes zunächst auf entsprechend breiter Basis nachgeprüft werden, und es wäre daher verfrüht, den Ursachen dieses Verhaltens — das übrigens nicht für den Mechanismus der Minimalinfektion, sondern für die Biologie der Tuberkelbacillen in der Reagenzglaskultur Bedeutung besässe — nachzugehen.

III.

Die in den vorstehenden Abschnitten I und II wiedergegebenen Versuche erlauben bloss die negative Aussage, dass die Mithilfe abgestorbener Tuberkelbacillen für die Abhängigkeit des zeitlichen Ablaufes der Impftuberkulose des Meerschweinchens von der Grösse der Infektionsdosis nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Überlegt man sich, welche anderen Faktoren in Betracht kommen könnten, so wird man wohl in erster Linie daran denken, dass die Entwickelung der sogenannten „Infektionsimmunität" eine gewisse Zeit beansprucht. Man müsste sich also vorstellen, dass der Prozess nach der Impfung mit grossen Dosen so rasch fortschreitet, dass es entweder nicht zur Ausbildung einer Immunität kommt, oder dass die Verschiebung der Immunitätslage zwar noch erfolgt, dass sie aber den ungünstigen Ausgang nicht mehr zu verzögern vermag. Bei den Minimalinfektionen dagegen wären die Bedingungen für eine rechtzeitige Entwicklung eines hemmenden Immunitätszustandes erfüllt. Wie die Dinge heute liegen, verfügen wir aber nur über zwei experimentell feststellbare Kriterien, welche beim infizierten Meerschweinchen die erfolgte Umstimmung des Organismus anzeigen: das Auftreten der Tuberkulinüberempfindlichkeit und das Koch'sche Phänomen, d. h. die geänderte Reaktivität gegen Superinfektionen. Die Tuberkulinüberempfindlichkeit, gemessen an dem Positivwerden der intrakutanen Tuberkulinreaktion, wird aber nach Infektionen mit grösseren Dosen früher manifest als nach der Impfung mit kleinen Bacillenmengen und kann speziell nach Minimalinfektionen mit sehr tardivem Verlauf erst nach Wochen bis Monaten nachweisbar sein, wie u. a. auch Doerr und Gold bei den Einkeiminfektionen konstatiert haben. Die Tuberkulinallergie zeigt somit ein der obigen Annahme geradezu entgegengesetztes Verhalten, und für das Koch'sche Phänomen behaupten mehrere Autoren gleich-

falls, dass es erst dann deutlich ausgeprägt ist, wenn die tuberkulösen Veränderungen infolge des primären Infektes bereits bis zu einem gewissen Grade fortgeschritten sind. Abgesehen von diesen tatsächlichen Widersprüchen bestehen auch theoretische Bedenken. Was letzten Endes erklärt werden soll, ist, wie eingangs auseinandergesetzt wurde, die Erscheinung, dass die Vermehrungsgeschwindigkeit der injizierten Tuberkelbacillen von der Infektionsdosis abhängt; wenn man sagt, dass hiefür die zeitliche Möglichkeit der Entwickelung eines Immunitätszustandes massgebend sei, ist damit noch immer kein ursächlicher Konnex mit der variablen Vermehrungsgeschwindigkeit der Erreger hergestellt.

Unter diesen Umständen wird man sich nach brauchbaren Analogien aus anderen Gebieten der Infektionspathologie umsehen. Ein gut analysiertes Beispiel dieser Art ist die Affenmalaria, deren genauere Kenntnis wir den Untersuchungen des amerikanischen Parasitologen W. H. Taliaferro und seiner Mitarbeiter verdanken. Injiziert man einem Affen sehr grosse Parasitenmengen (Plasmodium brasilianum) intravenös, so schreitet die Infektion in der Regel rasch fort, die Parasiten vermehren sich im strömenden Blute schnell und in so bedeutendem Ausmass, dass auf 10000 Erythrozyten 250 Plasmodien entfallen können, und die Fieberattacken setzen dementsprechend früh ein, weil der erforderliche Schwellenwert der Parasitenzahl alsbald erreicht wird. Injiziert man dagegen nur wenige Parasiten subkutan, so steigt die Parasitenzahl im peripheren Blute nur ganz allmählich und nie bis zu jener Höhe, die man bei massiven Infektionen beobachtet; es kann mehrere Wochen dauern, bis die Plasmodien im peripheren Blut überhaupt mikroskopisch nachweisbar werden, und der erste Fieberanfall lässt sich bis zu zwei Monaten nach der Infektion hinausschieben. Es gelang Taliaferro, durch Abstufungen der Infektionsdosis alle möglichen Übergänge zwischen diesen beiden Extremtypen zu erzeugen.

Auch bei der Affenmalaria können die beschriebenen Differenzen nicht einfach auf das Vermehrungsgesetz der Erreger zurückgeführt werden. Die Generationsdauer des asexualen Cyclus beträgt 3 Tage (entsprechend dem quartanen Fiebertypus der von Taliaferro untersuchten Form der Affenmalaria), und jeder Schizont zerfällt bei der Teilung in 9 Merozoiten. Auch hier müsste, wie man leicht berechnen kann, der Vorsprung der grösseren Infektionsdosis rasch eingeholt werden, da die Generationsdauer zwar erheblich länger ist als bei den Tuberkelbacillen, die Vermehrung aber in Potenzen von 9 und nicht (wie bei den Bakterien) in Potenzen von 2 vor sich geht.

Leider hat sich Taliaferro nur mit der Frage beschäftigt, warum die Zunahme der Plasmodien im Blute nicht einmal annähernd den Werten entspricht, die sich aus dem Vermehrungsgesetz der Parasiten ergeben würden. Er konnte feststellen, dass ein enormer Prozentsatz der Nachkommenschaft der Schizonten vernichtet wird, und zwar durch die phagocytäre Tätigkeit der Macrophagen der Leber und der Milz. Diese Zellen nehmen im Laufe der Infektion nicht nur an Zahl zu, sondern steigern überdies ihre auf die Aufnahme und Zerstörung der Parasiten hinzielende Funktion. Soweit wir aus den uns zugänglichen Arbeiten von Taliaferro entnehmen können, hat sich dagegen dieser Autor nicht dazu geäussert, worauf er die Unterschiede zwischen den Verhältnissen der massiven und jenen der minimalen Infektion beziehen will. Er gibt nur an (l. c. S. 439 und 440), dass sich die Leistungssteigerung des phagocytären Apparates im ersten Falle rasch ausbildet und beträchtliche Grade erreicht, während sie sich im zweiten langsamer entwickelt und auf niedrigerem Niveau stehen bleibt, falls nicht — was ausnahmsweise eintreten kann — schliesslich doch noch hohe Parasitenzahlen im Blute zustandekommen. Wenn man nun auch begreift, dass die natürlichen Abwehrvorrichtungen des Wirtes gegenüber einer massiven Infektion in der initialen Phase versagen, weil sie ja nur eine bestimmte Quote der Parasiten unschädlich machen, bleibt es unseres Erachtens doch unklar, warum die Parasitenzahlen bei der Minimalinfektion *dauernd* niedergehalten werden, selbst wenn man mit Taliaferro annehmen wollte, dass die relative Quote der Plasmodienzerstörung stets annähernd dieselbe, d. h. von der absoluten Grösse des Angebotes weitgehend unabhängig ist.

Zwar hat die Analogie, die uns hier entgegentritt, schon an sich einen gewissen Wert, ist aber vorderhand noch nicht geeignet, uns einen Einblick in den Mechanismus der tuberkulösen Minimalinfektion zu verschaffen. Eine prozentuelle Vernichtung der injizierten und sich vermehrenden Bacillen ist nicht wahrscheinlich, weil ja die Infektion mit einem einzigen lebenden Tuberkelbacillus gelingt und nicht zu verstehen wäre, warum vorhandene Abwehrfunktionen diesen einen Keim verschonen.

Eher könnte man eine Hemmung der Vermehrung, d. h. der Teilung der Tuberkelbacillen in Kombination ziehen, die nur bei geringen Mengen in Aktion tritt, bei grossen Dosen dagegen partiell oder total ausgeschaltet wird. Für die Plasmodien der Affenmalaria will Taliaferro diese Möglichkeit ausschliessen. Für die Infektion der Ratte mit *Trypanosoma Lewisii* hat er aber die Existenz von vermehrungshemmenden „Antikörpern“

nachgewiesen, die sich (neben der phagocytären Vernichtung) an der Niederhaltung der Parasitenzahlen im peripheren Blute beteiligen, so dass sich aus diesen Beobachtungen Anhaltspunkte — vorläufig freilich noch vager Natur — ergeben könnten.

Zusammenfassung.

1. In Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren wird gezeigt, dass Infektionen mit minimalen Bacillenmengen den Verlauf der Impftuberkulose des Meerschweinchens ganz beträchtlich verzögern.

2. Es war nicht möglich, die Minimalinfektionen dadurch zu beschleunigen, dass einer kleinen Dosis lebender Tuberkelbacillen eine grosse Menge abgetöteter zugesetzt und das Gemisch verimpft wurde.

3. Minimaldosen älterer Kulturen schienen sicherer zu infizieren als gleich grosse Mengen junger Kulturen des gleichen und auf demselben Nährboden gezüchteten Stammes. Doch bedarf diese Beobachtung der Bestätigung durch grössere Versuchsreihen.

4. Es wird auf analoge Erscheinungen bei minimalen und massiven Infektionen mit anderen Erregern (Malariaplasmodien, Trypanosomen) hingewiesen.

LITERATUR

Doerr und Gold, Z. Immun.forschg. **74**, 7 (1932).

B. Lange, Z. Tbk. **57**, 129 u. 209 (1930); **61**, 44 u. 97 (1931).

Lewis und Loomis, J. of exper. Med. **47**, 449 (1928).

E. Santo, Beitr. klin. Tbk. **77**, 191 (1931).

Schmincke und Santo, Verh. dtsch. pathol. Ges., 26. Tag. in München 1931, S. 275.

W. H. Taliaferro, Amer. J. of Hyg. **16**, 429 (1932).

Wámoscher und Stöcklin, Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **104**, 86 (1927).